

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 15 JUN 2004

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0593000008	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/01274	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10.02.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28.02.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK H01J49/42, H01J49/42		
Anmelder METANOMICS GMBH & CO. KGAA et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 06.08.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 14.06.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter van Toledo, W Tel. +49 89 2399-2481 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-17 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-13 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/15-15/15 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung, Seiten:
 - ☐ Ansprüche, Nr.:
 - ☐ Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/01274

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-13
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-13
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-13
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: US-A-6 140 638 (TANNER SCOTT D ET AL) 31. Oktober 2000 (2000-10-31)
D2: ESMANS E L ET AL: 'Liquid chromatography-mass spectrometry in nucleoside, nucleotide and modified nucleotide characterization' JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, ELSEVIER SCIENCE, NL, Bd. 794, Nr. 1-2, 23. Januar 1998 (1998-01-23), Seiten 109-127, XP004115390 ISSN: 0021-9673

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Die Anmeldung betrifft ein massenspektrometrisches Verfahren zur Analyse von Substanzgemischen.

1. Neuheit

D1 wird angesehen als nächsten Stand der Technik und offenbart ein Massenspektrometrisches Verfahren zur Analyse von Substanzgemischen unter Verringerung von isobaren Interferenzsignalen (Sp.1, Z.58-62). Insbesondere werden im Verfahren gemäß D1 (Sp.5, Z.37-40) Substanzgemische vor der Analyse ionisiert mittels eines Plasmas (Sp.3, Z.55-60) und werden die folgenden weiteren Schritte durchlaufen (Sp.11, Z.52 - 67; Fig.1; Fig.21) :

- (a) Auswählen von bestimmten Massen (' resolving spectrometer Q1 selects parent ions of interest ') in einem ersten Quadrupol (Q1);
- (b) Fragmentieren der ausgewählten Ionen (' in collision cell Q2, the parent ions ... are fragmented to form daughter ions ...') in einem weiteren folgenden Quadrupol (Q2), das mit einem Kollisionsgas gefüllt ist, unter Anlegung einer Gleich-Spannung (Sp.12, Z.33-37);

Mit Bezug auf das Anlegen einer Spannung im Quadrupol Q2 verweist D1 auch auf die Spalten 5 und 6 der Beschreibung (Sp.12, Z.33: ' as previously described').

Die richtige Wahl eines Kollisionsgases (Sp.6, Z.16: 'NH3') und einer Gleichspannung (Sp.5, Z.64-65: 'a small resolving DC voltage [of] 17.5 Volts DC')

ermöglichen die Vermessung sonst unsichtbarer Ionen von Elementen wie Mn, Fe und Co (Sp.6, Z. 10-18).

- (c) Analysieren der Massen der Fragmente ('daughter ions') entweder in einem dritten Quadrupol (Q3) oder in einem Laufzeit-Spektrometer (TOF) (Sp.4, Z.30-31: 'typically a quadrupole but may also be ... a time-of-flight mass spectrometer ...') die derart justiert sind, daß die ausgewählten Elemente (Mn, Fe, Co) gemessen werden (Fig.5).
- (d) Massenauswahl in Q1, Fragmentierung in Q2 und Analyse in Q3 werden separat von Schritten (a) bis (c) durchgeführt, wobei jedoch in Q2 keine Gleichspannung angelegt wird um die Ergebnisse mit (Schritte a-c) und ohne Gleichspannung (Schritt d) zu vergleichen (Sp.5, Z.20-66). Ohne Gleichspannung werden alle im Substanzgemisch nach der Ionisation vorhandenen Ionen, wenn auch mit stark reduzierter Intensität (Sp.5, Z. 26-27 + Z. 54-57), analysiert, wobei einige Elemente die in Schritt (c) bestimmbar waren jetzt durch Interferenz unbestimmbar bleiben.

Das Verfahren gemäß D1 unterscheidet sich dadurch von dem Gegenstand des vorliegenden Hauptanspruches, daß im Schritt (c) gemäß dem vorliegenden Hauptanspruch ein durch die Fragmentierung entstandenes Ion ausgewählt wird, während in D1 dieses ausgewählte Ion (Mn, Fe oder Co) schon im Schritt (a) vorhanden ist, und die Fragmentierung dient zur Eliminierung anderer schon vorhandenen Ionen.

Der Gegenstand des Anspruchs 1, und somit der abhängigen Ansprüche, ist daher neu (Artikel 33.2 PCT).

2. Erfinderische Tätigkeit

Ausgehend von D1 ist die technische Aufgabe ein massenspektrometrisches Verfahren zur hochspezifischen und schnellen Analyse bereitzustellen.

Die Lösung dieses Problems wird gemäß dem Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch erreicht, daß durch lediglich an- und abschalten einer Beschleunigungsspannung im Quadrupol Q2 *ein* durch Fragmentierung entstandenes Ion analysiert bzw. *alle* im Substanzgemisch durch die Ionisation vorhandenen Ionen analysiert werden.

D1 gibt keinen Hinweis für ein solches Verfahren. Das Kollisionsgas in der Kollisionszelle bewirkt eine Fragmentierung der in Q1 ausgewählten Ionen, wobei eine

Spannung in Q2 angelegt wird um bestimmte durch die Fragmentierung entstandene Ionen zu unterdrücken. In der Anmeldung wird eine Spannung in Q2 verwendet um bestimmte zur Weitervermessung nutzbare Ionen zu machen. Mit dieser Spannung werden in der Anmeldung und D1 also entgegengesetzten Zielen verfolgt.

D2 offenbart (S. 118, I. Sp., 3. Absatz) ein Massenspektrometrisches Verfahren wobei ein Tripel-Quadrupol-Massenspektrometer zur Auswahl, Fragmentierung und Analyse der Ionen verwendet wird. Das An- und Abschalten einer beschleunigenden Spannung in der Kollisionszelle wird jedoch nicht erwähnt. Die Offenbarung der D1 und D2, allein oder in Kombination, genügt deshalb nicht um den Fachmann zu dem vorliegenden Gegenstand zu führen.

Auch wenn aus dem Anspruch 1 nicht klar ist wie sich ohne Spannung aber in Anwesenheit eines Kollisionsgases eine Fragmentierung vermeiden läßt, wird aus obengenannten Gründen der Gegenstand des Anspruchs 1, und somit der abhängigen Ansprüche, als erfinderisch betrachtet (Artikel 33.3 PCT).

3. Industrielle Anwendbarkeit

des beanspruchten Gegenstandes ist klar (Artikel 33.4 PCT).

Translation

Rec'd PCT/PTO

20 AUG 2004

PCT/EP2003/001274

INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 0593000008	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/001274	International filing date (day/month/year) 10 February 2003 (10.02.2003)	Priority date (day/month/year) 28 February 2002 (28.02.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC H01J 49/42		
Applicant METANOMICS GMBH & CO. KGAA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06 August 2003 (06.08.2003)	Date of completion of this report 14 June 2004 (14.06.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/EP2003/001274

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-17 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-13 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/15-15/15 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/01274

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

This report makes reference to the following documents :

D1: US-A-6 140 638 (TANNER SCOTT D ET AL) 31
October 2000 (2000-10-31)

D2: ESMANS E L ET AL: "Liquid chromatography-mass spectrometry in nucleoside, nucleotide and modified nucleotide characterization" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, ELSEVIER SCIENCE, NL, Vol. 794, No. 1-2, 23 January 1998 (1998-01-23), pages 109-127, XP004115390 ISSN: 0021-9673.

The application relates to a mass spectrometry method for analyzing mixtures of substances.

1. Novelty

D1 is regarded as the closest prior art and discloses a mass spectrometry method for analyzing mixtures of substances involving a decrease in isobaric interference signals (column 1, lines 58-62). In particular, in the method according to D1 (column 5, lines 37-40), mixtures of substances are ionized before analysis by means of a plasma (column 3, lines 55-60) and the following further steps are carried out (column 11, lines 52-67; figure 1; figure 21):

- (a) selection of specific masses ("resolving spectrometer Q1 selects parent ions of interest") in a first quadrupole (Q1);
- (b) fragmentation of the selected ions ("in collision cell Q2, the parent ions ... are fragmented to form daughter ions ...") in an additional subsequent quadrupole (Q2) filled with a collision gas, involving the application of a DC voltage (column 12, lines 33-37).

With respect to the application of voltage in the Q2 quadrupole, D1 also refers to columns 5 and 6 of the description (column 12, line 33: "as previously described").

The correct selection of a collision gas (column 6, line 16: "NH3") and a DC voltage (column 5, lines 64-65: "a small resolving DC voltage [of] 17.5 Volts DC") enable otherwise invisible ions of elements such as Mn, Fe and Co to be measured (column 6, lines 10-18).

- (c) analysis of the masses of the fragments ("daughter ions") either in a third quadrupole (Q3) or in a time-of-flight spectrometer (TOF) (column 4, lines 30-31: "typically a quadrupole but may also be ... a time-of-flight mass spectrometer ...") that are adjusted such that the selected elements (Mn, Fe, Co) are measured (figure 5).
- (d) The selection of masses in Q1, fragmentation in Q2 and analysis in Q3 are carried out separately from steps (a) to (c); however, no DC voltage is applied in D2 in order to compare the results both with (steps a-c) and without DC voltage (step d) (column

5, lines 20-66). In the case without DC voltage, all of the ions present in the mixture of substances after ionization are analyzed, even though their intensity may be significantly reduced, whereby several elements that were definable in step (c) now remain undefinable owing to interference.

The method according to D1 differs from the subject matter of the present main claim in that in step (c) according to the present main claim, an ion resulting from the fragmentation is selected, whereas in D1 this selected ion (Mn, Fe or Co) is already present in step (a), and the fragmentation serves to eliminate other ions already present.

The subject matter of claim 1, and therefore of the dependent claims, is therefore novel (PCT Article 33(2)).

2. Inventive step

Proceeding from D1, the technical problem to be solved is that of providing a mass spectrometry method for highly specific and rapid analysis.

The solution to said problem is achieved according to the subject matter of claim 1 in that, merely by applying and removing an acceleration voltage in quadrupole Q2, one ion obtained by fragmentation or all of the ions present in the mixture of substances as a result of ionization are analyzed.

D1 contains nothing that suggests such a method. The collision gas in the collision cell causes fragmentation of the ions selected in Q1, and voltage is applied in Q2 in order to suppress certain ions that resulted from the fragmentation. In the application, voltage is used in Q2 in order to render specific ions usable for further

measurement. Thus the voltage is used for opposite purposes in the application and in D1.

D2 discloses (page 118, column 1, third paragraph) a mass spectrometry method in which a triple quadrupole mass spectrometer is used to select, fragment and analyze the ions. There is no mention, however, of applying and removing an acceleration voltage in the collision cell. Therefore the disclosures of D1 and D2, alone or in combination, are not sufficient to lead a person skilled in the art to the present subject matter.

Although it is not clear from claim 1 how, without the use of voltage but in the presence of a collision gas, fragmentation can be avoided, the subject matter of claim 1, and therefore that of the dependent claims, is regarded as inventive for the above-mentioned reasons (PCT Article 33(3)).

3. Industrial applicability

The industrial applicability of the claims subject matter is clearly established (PCT Article 33(4)).